

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. med. K. Vosschulte

**Untersuchungen über die orale und intravenöse
Glucosetoleranz und über den Tolbutamidtest
bei Trägern eines Gastro-duodenalgeschwüres
und bei Magenresezierten (Typ BILLROTH II)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Winfried Ristig
aus Tapiau/Ostpreußen

Gießen 1969

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. med. K. Vosschulte

**Untersuchungen über die orale und intravenöse
Glucosetoleranz und über den Tolbutamidtest
bei Trägern eines Gastro-duodenalgeschwüres
und bei Magenresezierten (Typ BILLROTH II)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität
Gießen

vorgelegt von
Winfried Ristig
aus Tapiau/Ostpreußen

Gießen 1969



Dekan: Professor Dr. med .H. Rettig
Referent: Priv.-Dozent Dr. med. E. Wagner
Korreferent: Professor Dr. H. A. Kühn

Meinen Eltern gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s :

A. Einleitung	2	-	4
B. Fragestellung			5
C. Bisherige Untersuchungen und Ergebnisse der Glucosestoff- wechselstörung nach Magenoperationen vom Typ BILLROTH II	6	-	9
D. Methodik	10	-	20
1. Der STAUB-TRAUGOTT-Test	11	-	13
2. Der intravenöse Tolbutamidtest	13	-	15
3. Der intravenöse Glucosetoleranz- test	15	-	18
4. Analytisches Vorgehen	19	-	20
E. Die Untersuchungsgruppen	21	-	27
1. Die stoffwechselgesunden Proban- den			23
2. Die Gruppe der nichtoperierten Ulceusträger			25
3. Die Gruppe der magenresezierten Patienten	25	-	27
F. Darstellung der Ergebnisse	28	-	41
1. Der STAUB-TRAUGOTT-Test	28	-	32
2. Der Tolbutamidtest	33	-	35
3. Der intravenöse Glucosetoleranz- test	36	-	38
4. Vergleich der jeweiligen Belastungs- teste innerhalb der jeweiligen Gruppen	39	-	41
G. Diskussion	42	-	51
H. Zusammenfassung	52	-	53
I. Literaturverzeichnis	54	-	60

A. Einleitung.

Die 2/3- Magenresektion nach der Methode B I L L R O T H II ist vor über 80 Jahren zur Therapie des Magen- und Duodenalgeschwürs entwickelt worden. Läßt man die zahlreichen Modifikationen außer acht, so werden bei dieser Operation die distalen 2/3 des Magens entfernt, das Duodenum blind verschlossen und das verbliebene Restdrittel des Magens entweder antecolisch oder retrocolisch mit der ersten Jejunumschlinge im Sinne einer Gastroenteroanastomosis oralis totalis verbunden.

Die engen anatomischen und funktionellen Beziehungen zwischen Magen, Duodenum und Pankreas können durch die Ausschaltung der Duodenalpassage bei dem II. B I L L R O T H'schen Verfahren erheblich gestört werden (WAGNER, E.). Es ist deswegen nicht verwunderlich, wenn nach derartigen Eingriffen Verdauungsbeschwerden relativ häufig auftreten - ihr Vorkommen variiert in der Literatur zwischen 0,3% und 75% (HERRINGTON, J. L. u. a., MUIR, A.).

Die betreffenden Patienten klagen über gastro-intestinale Symptome, wie Oberbauchschmerzen, Druck- und Völlegefühl und über vasomotorische Symptome, wie Übelkeit, aufsteigende Hitze, Mattigkeit und Schwächegefühl während oder gleich nach einer Mahlzeit und über Schwindel und Schweißausbruch verschiedensten Grades 2 bis 3 Stunden später.

ADLERSBERG und HAMMERSCHLAG, SCHRADER sowie BOCKUS und andere unterscheiden hier zwischen einem post-coenalen Früh- und Spätsyndrom.

Als Ursache für das vor allem nach kohlenhydratreicher Nahrungszufuhr auftretende Beschwerdebild wird von mehreren Autoren das Fehlen des Magenförtners angesehen (HELLER, BOCKUS u.a.). Normalerweise soll er eine wirkungsvolle und unbelastende Verdauung gewährleisten, indem er den Magenchymus in angemessener Menge und Zeit an das Duodenum abgibt und dadurch einerseits für eine nicht übermäßige Füllung des Duodenums bzw. Jejunums sorgt und andererseits auf diesem Wege einen entscheidenden Einfluß auf die Regulierung der Resorption besitzt (KIEKENS et al., SCHRADER, LUNDH).

Die sogenannte Sturzentleerung (Dumping) vom Restmagen in das Jejunum, die MIX im Jahre 1922 als Ursache für die oben geschilderten Beschwerden angenommen hat, läßt sich nur in wenigen Fällen verifizieren (SCHRADER 1962, WAGNER 1967).

Beim Fehlen des Pylorus sollen bedeutende osmotische Vorgänge im oberen Dünndarm in der Form auftreten, daß Flüssigkeit von der Darmwand an den im Vergleich zum osmotischen Druck innerhalb des menschlichen Körpers hypertonen Chymus abgegeben wird, um den Speisebrei isotonisch werden zu lassen. Es sollen hierbei vorübergehende Senkungen des zirkulierenden Plasmavolumens um etwa 10% auftreten (LE QUESNE et al., ROBERTS et al., CHRISTOFFERSON et al.).

Nach Angaben von SCHRADE (1962) haben allerdings unveröffentlichte Untersuchungsergebnisse von HARNONCOURT und ACHENBACH ergeben, daß diese Plasmavolumenverschiebungen nur eine nicht obligate Begleiterscheinung des sogenannten Dumpingsyndroms sind.

Eine weitere Ursache für die Postgastrektomiebeschwerden kann bei einigen Patienten eine sekretorische Pankreasinsuffizienz sein (BUTLER, WAGNER).

SCHULTIS und Mitarbeiter fanden bei 2/3- Magenresezierten vom Typ BILLROTH II mittels des Xylosetestes eine erhöhte Resorptionsfähigkeit für Monosaccharide, GRYBOSKY u.a. entdeckten eine vermehrte Aufnahme von Disacchariden bei entsprechenden Probanden.

Als einen weiteren Begleitumstand der oben geschilderten Verdauungsbeschwerden dürfte man eine Störung im Glucosestoffwechsel bezeichnen, die ihren Ausdruck in pathologischen Ergebnissen bei Glucosestoffwechselbelastungsproben findet (BERKOWITZ et al., PARE, SULLIVAN et al., WÜSTENBERG). Über die Bedeutung und das Ausmaß dieser Glucoseverwertungsstörung und vor allem über ihre Ursache besteht keine einhellige Meinung, da die bisher durchgeführten Untersuchungen des Glucosestoffwechsels 2/3- Magenresezierter (Typ BILLROTH II) sich jeweils immer nur auf eine Glucosestoffwechselprobe beschränkten. Es erscheint jedoch sinnvoll, verschiedenartige Tests bei den einzelnen Probanden durchzuführen, weil eine mehr oder weniger stark zum Pathologischen verschobene Glucosestoffwechsellage nur so leichter und sicherer erkannt werden kann.

B. Fragestellung.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, an Hand von drei verschiedenen Glucosestoffwechselproben das Verhalten der Blutglucosespiegel von Patienten zu untersuchen, die wegen eines gastro- duodenalen Geschwürs nach der Methode B I L L R O T H II magenreseziert wurden. Die gefundenen Ergebnisse sollen mit denen eines Normalkollektives und mit denen einer Gruppe nicht operierter Ulcusträger verglichen werden.

C. Bisherige Untersuchungen und Ergebnisse
der Glucosestoffwechselstörung nach Magenoperationen
vom Typ B I L L R O T H II.

PARE, MELISSINOS und KATSAROS, BERKOWITZ und GLASSMAN, WÜSTENBERG, SULLIVAN und BOSHELL u.a. haben bei 2/3- Magenresezierten vom Typ BILLROTH II große Normabweichungen der Blutzuckerregulation in verschiedenen Zuckerstoffwechselproben festgestellt. Und zwar kommt es z.B. bei einem oralen Glucose-toleranztest innerhalb von einer halben Stunde nach der Testmahlzeit zu einer Hyperglykämie und zwei bis drei Stunden später zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hypoglykämie bei einer Vielzahl entsprechender Patienten. Das postalimentäre Spätsyndrom ("Spätes hypoglykämische Syndrom" nach BOCKUS) erklärt sich zwanglos aus einem plötzlichen überhöhten Angebot von Kohlenhydraten infolge rascher Resorption (SCHULTIS u. Mitarbeiter) mit entsprechend vermehrter Insulinausschüttung, die ihrerseits zu einer hypoglykämischen Nachschwankung führen dürfte.

PARE hat sowohl bei Trägern eines Magen- oder Duodenalulcus wie auch bei nach dem II. BILLROTH'schen Verfahren operierten Patienten in intravenösen Glucosetoleranzproben im Vergleich zu Normalpersonen einen verzögerten Blutglucoseabfall gefunden und vertritt die Meinung, daß durch die Magenoperation eine schon präoperativ bestehende Störung in der Regulation des Blutglucosespiegels verstärkt werden würde.

SULLIVAN und BOSHELL sowie BERKOWITZ und GLASSMAN stellten bei 2/3- Magenresezierten nach Applikation von Insulin und/oder Tolbutamid vor den Mahlzeiten eine Verminderung der postalimentären Hyperglykämien, der oben beschriebenen Plasmavolumenverschiebungen und auch der Dumpingreaktionen fest.

WÜSTENBERG hat 1965 mittels oraler Glucosebelastungsproben nachgewiesen, daß bei Magenresezierten (Typ BILLROTH II) der Blutglucoseregulationsvorgang sich ähnlich dem bei latenten und manifesten Diabetikern verhält. Entsprechend haben SULLIVAN und BOSHELL in ihren Untersuchungen bei 62% der Magenresezierten ein diabetisches Verhalten im intravenösen Tolbutamidtest festgestellt.

Im Gefolge der Magenresektion kommt es also offensichtlich zu einer Störung im Glucosestoffwechsel, die sich nicht allein auf veränderte Resorptionsbedingungen zurückführen läßt, sondern es werden auch übergeordnete Regulationsorgane des Zuckerstoffwechsels in Mitleidenschaft gezogen.

Einen Aspekt für eine Erklärung dieser Glucosestoffwechselstörung nach der BILLROTH II-Operation dürften die in vitro und in vivo Untersuchungen von PFEIFFER und Mitarbeitern und die Ergebnisse von MC INTYRE u.a. geben. Diese Autoren haben gezeigt, daß Insulin auch unabhängig von der jeweiligen Höhe des Blutglucosespiegels durch

die gastrointestinalen Hormone Sekretin, Pankreozymin, Gastrin u.a. freigesetzt wird.

Wie verhält es sich mit der Produktion und Abgabe dieser Hormone nach einer 2/3- Magenresektion vom Typ BILLROTH II ?

WAGNER, der bei Nachuntersuchungen von 2/3- Magenresezierten eine verminderte Sekretionsleistung der Bauchspeicheldrüse fand, nimmt als Ursache dieser Störung eine verminderte Stimulation des exokrinen Pankreas an - bedingt durch eine Verminderung der gastrointestinalen Hormone.

Normalerweise sollen diese Hormone durch den Kontakt ihrer Bildungsstätten (Antrum des Magens, Duodenum und oberes Jejunum) mit dem Speisebrei freigesetzt und anschließend resorbiert werden (LAGERLÖF 1942, 1962, HARPER und RAPER 1943, HARPER 1959). Durch die Umleitung des Chymus nach einer Magenresektion vom Typ BILLROTH II entfällt dieser Kontakt weitgehend und damit könnte auch eine quantitativ normale Freisetzung dieser Hormone erheblich gestört sein. Damit aber dürfte es zu einer Beeinträchtigung der Insulinliberation zu Beginn einer Mahlzeit kommen, in dem Sinne, daß der anfänglich resorbierten Glucosemenge nicht genügend Insulin gegenübersteht, so daß es zu einem übermäßigen Ansteigen des Blutglucose-spiegels auch auf diesem Wege kommen kann. Erst wenn der Blutzucker höhere Werte erreicht hat, würde eine Insulinliberation erfolgen, die, weil sie verspätet erfolgt, auf einen überhöhten Blut-

glucosegehalt trifft und deswegen verstärkt stattfindet.

Diese nach jeder kohlenhydratreichen Mahlzeit auftretende Belastung der Insulin produzierenden Zellen des Inselapparates könnte zu einer dauerhaften Schädigung derselben führen und eine eventuell diabetische bzw. latent diabetische Stoffwechsellage im Sinne eines Überlastungssyndroms hervorrufen. Hierauf wird in der Diskussion an Hand unserer eigenen Ergebnisse näher eingegangen werden, zunächst jedoch sollen die methodischen Probleme der vorliegenden Arbeit dargestellt werden.

D. Methodik.

Bevor es Methoden für die Glucosebestimmung im Blut gab, benutzte man als Toleranztest die Bestimmung der bei einer gegebenen Diät im Urin ausgeschiedenen reduzierenden Substanzen (NAUNYN). Kurz nach der Einführung der ersten Methode zur Blutzuckerbestimmung untersuchte JACOBSEN 1917 die Blutzuckerspiegelreaktion nach der Aufnahme einer Standarddosis Glucose per os. In der Folgezeit wurden viele Glucosestoffwechselproben entwickelt, aus deren Vielzahl wir für diese Arbeit den oralen, doppelten Glucosetoleranztest nach STAUB und TRAU-GOTT, den intravenösen Tolbutamidtest und den ebenfalls intravenösen Glucosetoleranztest nach CONARD ausgewählt haben.

Diese drei Glucosestoffwechselproben ergänzen sich in besonderer Weise. Der orale, doppelte Glucosebelastungstest nach STAUB und TRAU-GOTT entspricht hinsichtlich seiner Applikationsform der normalen Nahrungsaufnahme; mit ihm werden die Resorption und vor allem durch die zweifache Glucoseapplikation die Regulation und Gegenregulation im Glucosestoffwechsel geprüft.

Der Tolbutamidtest stellt vor allem die Insulinfreisetzung auf die Probe (UNGER und MADISON 1958) und der intravenöse Glucose-toleranztest soll hauptsächlich die Aufnahme der

Glucose in die periphreren Zellen unter Mitwirkung des in der Peripherie vorhandenen Insulins untersuchen (CONARD).

Es kam uns besonders darauf an, eine breit angelegte Untersuchung aus den auf Seite 4 geschilderten Gründen durchzuführen, d.h., das Verhalten der einzelnen Patienten in jedem der drei Teste zu überprüfen, so daß wir uns in der Anzahl der untersuchten Probanden einschränken mußten.

1. Der STAUB-TRAUGOTT-Test.

Der doppelte Glucosebelastungstest nach STAUB und TRAUGOTT ist ein allgemein häufig angewandtes Verfahren zur Untersuchung des Zuckerhaushaltes. Ursprünglich werden bei diesem Test nach der Bestimmung des Nüchternblutzuckers 50g Glucose gelöst in 250ml Tee per os gegeben und der Blutzucker in den nachfolgenden vier Stunden in halbstündigen Abständen bestimmt. 90 Minuten nach der ersten Glucosezufuhr werden nochmals 50g Glucose gelöst in 250ml Tee per os verabfolgt (SCHOEN und SÜDHOFF).

Wir haben dieses Verfahren modifiziert, indem wir erstens stets ein Gramm Traubenzucker pro Kilogramm Körpergewicht - gelöst in 250ml Wasser - verabreichten, um das Gewicht des Patienten zu berücksichtigen. Zweitens haben wir in der ersten halben Stunde nach den jeweiligen Glucosegaben alle zehn Minuten den Blutzucker bestimmt, um einen eventuell

beschleunigten Anstieg der Verlaufskurve zu erfassen. Drittens wurde der Test auf vier und eine halbe Stunde ausgedehnt, um hypoglykämische Nachschwankungen nach der zweiten Glucosegabe zu erkennen.

SCHOEN und SÜDHOFF geben folgende Kriterien zur Bewertung des STAUB-TRAUGOTT-Testes an: "Der infolge der zweiten Glucosezufuhr auftretende Blutzuckeranstieg fällt in der Regel in die hypoglykämische Nachschwankung der ersten Glucosegabe. Demzufolge liegt das zweite Maximum normalerweise niedriger als das erste. Steigt der erste Gipfel über 100% des Nüchternblutzuckers und zeigt das zweite Maximum eine Überhöhung um 20% über das erste, so ist dieses die unterste Grenze für den diabetischen Kurventyp."

Für die Deutung der Blutzuckerverlaufskurve ist es bei Normalpersonen ohne Belang, ob 50 g, 100 g beziehungsweise zweimal 50 g oder zweimal 100 g oder jeweils 1 g Traubenzucker pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht werden, weil bei größeren Glucosemengen infolge des höheren osmotischen Druckes vom Magen weniger Zucker pro Zeiteinheit an den Darm abgegeben wird (MEHNERT, 1965).

Diese Proportionierung des Chymus ist eine wesentliche Aufgabe des Pylorus (BOCKUS). Da dieser aber bei teilgastrektomierten Patienten unter anderem entfernt worden ist, haben wir es vorgezogen, eine individuell variierte Glucosemenge zu geben (1 g/kg Körpergewicht).

Allgemein darf die applizierte Glucosemenge bei einem Belastungstest einerseits nicht die obere Grenze der Verträglichkeit überschreiten, andererseits muß sie groß genug sein, um einen Effekt im Blutglucosespiegel hervorzurufen.

Zur Erkennung eines Prä- oder latenten Diabetes mellitus ist dieser Test nicht ausreichend (OBERDISSE u.a., STRAUZENBERG). Die genannten Untersuchter schlagen hier den oralen Cortison - Glucose-Test als besonders geeignet vor.

Wir haben den "einfachen" STAUB - TRAUGOTT - Test deswegen durchgeführt, um die dabei auftretenden Hyper- und Hypoglykämien zu bestimmen und um einen Vergleich gegenüber dem Tolbutamid- und dem intravenösen Glucosetoleranztest nach CONARD zu besitzen. Außerdem beeinträchtigt eine zusätzliche Corticoidapplikation die Überschaubarkeit der Ergebnisse wesentlich.

2. Der intravenöse Tolbutamidtest.

1956 berichtete BRAVERMANN als erster über deutliche Unterschiede im Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen bei Normalpersonen und Diabetikern nach intravenöser Gabe des Natriumsalzes des Tolbutamides, eines Sulfonylharnstoffderivates. Und zwar kommt es nach der Injektion dieses Stoffes zu einem deutlichen Unterschied hinsichtlich des Zeitpunktes der maximalen Blutzuckersenkung zwischen Gesunden und

Diabetikern: bei ersteren wird der Tiefpunkt des Blutzuckers schon nach dreißig bis vierzig Minuten erreicht. Beim Diabetiker fällt der Glucosespiegel des Blutes dagegen langsamer ab und weist den niedrigsten Wert erst nach zwei bis drei Stunden auf (UNGER und MADISON). Die Wirkung der Sulfonylharnstoffderivate soll darauf beruhen, daß sie Insulin aus seinen inaktiven Verbindungen freisetzen, so daß es blutzuckeraktiv werden kann (STRAUZENBERG u.a.).

Für die Durchführung des Tolbutamidtestes, bei dem also das oben geschilderte Prinzip zur Anwendung kommt, haben UNGER und MADISON 1958 angegeben, daß die Probanden drei Tage vor der Durchführung der Untersuchung kohlenhydratreich ernährt werden sollen. Nach einer acht- bis zehnstündigen Nahrungskarenz wird der Blutzucker bestimmt und ein Gramm Natriumtolbutamid der Testperson in eine Armvene injiziert. Für unsere Untersuchungen haben wir das unter dem Handelsnamen R A S T I N O ^R bekannte Präparat der Firma HOECHST benutzt. Die erfolgende Senkung des Blutglucosespiegels ist einmal von der absolut vorhandenen Menge Insulin und zum anderen von der Zeit, in der die Insulinliberation erfolgt, abhängig.

Die Blutabnahmezeiten zur Glucosebestimmung haben wir nach dem Vorschlag von LANGE und KNICK gewählt. Danach ist dann im weiteren die Auswertung der gefundenen Blutzuckerwerte sehr rationell, da jede Blutzuckerverlaufskurve nur mit einer einzigen Zahl charakterisiert wird (T_3 -Test). Die Bewertung der Ergebnisse ist folgende: Werte, die kleiner als $T_3 = -1,5$ sind, sind als normal zu bezeichnen; Werte, die gleich oder größer als $T_3 = -1,5$ sind, zeigen eine diabetische Stoffwechsellage an (LANGE und KNICK).

Die diagnostische Spezifität des Tolbutamidtestes bei Untersuchungen auf latenten Diabetes wird von verschiedenen Untersuchern als ausreichend beurteilt, (OBERDISSE u.a., STRAUZENBERG, UNGER und MADISON).

Nach MEHNERT ist der latente Diabetes dadurch gekennzeichnet, daß bei normalen Nüchternblutzuckerwerten pathologische Blutglucoseverlaufskurven während eines Toleranztestes auftreten. Im Gegensatz hierzu findet man bei einer prädiabetischen Stoffwechsellage weder abnorme Nüchternblutzuckerwerte noch pathologische Ergebnisse in den verschiedenen Toleranztesten.

3. Der intravenöse Glucosetoleranztest.

Diesem Test, der von CONARD 1955 ausgearbeitet worden ist, liegen umfangreiche Studien zu den Problemen der Elimination von intravenös applizierter Glucose aus dem Blut zu Grunde. Gegenüber einer oralen Glucosegabe hat der intravenöse Test den Vorteil, daß bei ihm der unkontrollierbare Faktor "Resorption" in Wegfall kommt.

Diese Untersuchung wird an nüchternen Patienten vorgenommen, die während des Testes möglichst körperliche Ruhe einhalten sollen, da es andernfalls zu verfälschten Ergebnissen kommen kann, weil die Elimination der Glucose aus dem Blut bei Muskelarbeit bekanntlich schneller erfolgt.

Man injiziert dem Probanden 0,66 ml einer 50%-igen Glucoselösung pro Kilogramm Körpergewicht in möglichst kurzer Zeit (2-3 Minuten) in eine Cubitalvene. Daraufhin kommt es zu einem Anstieg der Blutglucose auf hyperglykämische Werte. In den anschließenden 7-10 Minuten erfolgt die Verteilung der Glucose im gesamten extrazellulären Raum, so daß die hyperglykämische Kurve in dieser Zeit relativ schnell abfällt.

Nach dieser Periode sinkt der Blutzucker langsamer ab, weil jetzt die Verteilung in den extrazellulären Raum weitgehend abgeschlossen ist und nun das komplexe Geschehen der Elimination der Glucose aus dem extrazellulären Raum dominiert, d.h., daß die Blutglucosekonzentration jetzt von Abbau und Ausscheidung und auch vom gleichzeitigen Rückstrom vom intra- zum extrazellulären Raum abhängig ist.

Aus diesen Gründen haben wir die erste Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung bei diesem Test - abgesehen von einer Nüchternabnahme - erst zehn Minuten nach Beendigung der Injektion vorgenommen, da zu dieser Zeit eine gleichmäßige Verteilung im Extrazellulärraum anzunehmen ist. CONARD und LUNDBAEK und andere sind in der gleichen Weise verfahren (CREUTZFELD, SCRIBA und SCHWARZ).

Die hyperglykämische Blutzuckerkurve folgt von dieser Zeit (also etwa der 10. Minute) an bis ungefähr zur 60. Minute in ihrem Abfall der Exponentialfunktion $c = A \times e^{-kt}$. Diese Formel ist eine spezielle Anwendung

der allgemeinen Gleichung $y = a \times e^{-kt}$, die zur Berechnung der Abnahme-geschwindigkeit eines Blutspiegels dient (DOST, 1953).

LUNDBAEK formuliert die obige Gleichung um in:

$$\text{Blz}_t = \text{Blz}_0 \times e^{-kt}$$

Hierbei bedeuten:

Blz_t = Blutzuckerkonzentration zur Zeit t .

Blz_0 = theoretische Blutzuckerkonzentration zur Zeit $t = 0$ (siehe unten)

e = Basis der natürlichen Logarithmen

k = Steigungsfaktor der Geraden (siehe unten)

Trägt man die zu den Zeiten 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten gefundenen Blutglucosewerte in ein halb-logarithmisches Raster ein (logarithmische Ordinate für die Blutglucosekonzentrationen in mg%, lineare Abszisse für die Zeit in Minuten), so liegen die gefundenen Blutglucosekonzentrationen idealerweise auf einer Geraden, die den Steigungsfaktor K besitzt.

CONARD bezeichnet diesen Faktor K als "Glucoseassimilationskoeffizienten". Er stellt ein Maß für die Glucoseassimilationsfähigkeit eines Organismus dar.

Zur Berechnung des Faktors K hat LUNDBAEK eine Vereinfachung vorgeschlagen:

Wählt man auf der Abszisse des semilogarithmischen Diagramms ein Zeitintervall ($t_1 - t_2$) aus, in dessen Verlauf die Blutglucose von einem gewissen Wert auf

die Hälfte dieses Wertes sinkt, so kann die Formel $Blz_t = Blz_0 \times e^{-kt}$ stark vereinfacht werden. Als Zeitintervall ($t_1 - t_2$) ist die Zeit zu nehmen, die die Blutglucose benötigt, um von 200mg% auf 100mg% abzufallen. Für den Wert K gilt dann - nach verschiedenen Umformungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll:

$$K = \frac{0,693}{\Delta t} \quad \Delta t = t_1 - t_2$$

Dieser Wert wird mit 100 multipliziert, um den Prozentsatz der Blutglucosesenkung pro Minute zu erhalten. Sollte der Wert von 200mg% nicht erreicht werden, so kann man durch Extrapolation der Kurve nach links den hierfür entsprechenden Zeitpunkt (t_2) auf der Abszisse ablesen.

Adipositas, Geschlecht, Schwangerschaft, Muskelarbeit und Alter sollen auf die Glucoseassimilation einen großen Einfluß haben (CONARD).

LUNDBAEK hat folgende Altersverteilung des K-Wertes angegeben: (Mittelwerte)

	bis 50 Jahre	50 - 70 Jahre	über 70 Jahre
Männer	1,67	1,37	1,38
Frauen	1,88	1,74	1,29

Zur Erfassung latenter diabetischer Stoffwechselstörungen wird dieser Test allgemein als ausreichend bezeichnet (CREUTZFELD, LUNDBAEK, SCRIBA und SCHWARZ).

4. Analytisches Vorgehen.

Sämtliche Blutglucosemessungen haben wir mit dem enzymatischen Glucose-Test (UV-Test mit TPN) der Firma C.F. BOEHRINGER und Soehne (Mannheim) durchgeführt. Diese Methode zeichnet sich durch eine hohe Spezifität für Glucose aus.

Den einzelnen Probanden wurde zu den entsprechenden Zeiten aus einem Ohrläppchen 0,10 ml Kapillarblut entnommen und mit 1,0 ml Perchlorsäure (ca. 0,33 M) zur Enteiweißung vermischt und bei 3000 U/min acht Minuten lang zentrifugiert. 0,2 ml des Überstandes wurden als Probelösung eingesetzt.

Das Prinzip des hier durchgeführten "UV-Testes mit TPN" zur Bestimmung der Glucose ist folgendes: Die in der Probelösung vorhandene Glucose wird durch Adenosin-5-triphosphat (ATP) zu Glucose-6-phosphat aufphosphoryliert. Das Enzym Hexokinase katalysiert diese Reaktion. Das so entstandene Glucose-6-phosphat wird seinerseits in Gegenwart von Triphosphopyridinnucleotid (TPN) in 6-Phosphogluconat überführt. Als Enzym wirkt bei dieser Reaktion die Glucose-6-phosphat-dehydrogenase. Aus TPN entsteht TPNH. Die Menge des entstandenen TPNH ist äquivalent der Glucose-6-phosphat- bzw. der Glucosemenge der Probelösung, so daß aus dem TPNH-Gehalt auf den Glucosegehalt der Probelösung rückgeschlossen werden kann.

Im Einzelnen wird so vorgegangen, daß in eine 1-cm- Kivette 0,2 ml der Probelösung, 0,1 ml einer TPN-Lösung (0,012 M), 0,1 ml einer ATP-Lösung (0,016 M)

und 2,60 ml eines Triäthanolpuffers ($\text{ph} = 7,5$) gemischt werden. Die Extinktion dieses Gemisches wird bei 340 m in einem Photometer abgelesen. Sodann werden 0,02 ml eines Gemisches aus Hexokinase und Glucose-6-phosphat-dehydrogenase in die obige Lösung gegeben und gut vermischt. Beim Vorhandensein von Glucose in der Probelösung kommt es jetzt zur Umwandlung von TPN in TPNH. Nach zehn Minuten wird erneut die Extinktion bei 340 m gemessen. In dieser Zeit ist die oben im Prinzip beschriebene Reaktion bei normaler Zimmertemperatur weitgehend abgelaufen. Aus der Extinktionsdifferenz ($E_2 - E_1$) läßt sich auf den vorher vorhandenen Glucosegehalt in der Probelösung schließen.

In der Praxis wird die Extinktionsdifferenz ΔE mit dem Faktor 474,4 multipliziert. In diesem Faktor sind die Verdünnungen bei der Enteiweißung und bei der Herstellung des Küvetteninhaltes sowie ein Umrechnungsfaktor auf die Einheit "mg%" enthalten. Die so errechnete Menge Glucose ist also in mg% ausgedrückt.

Zur Messung der Extinktionen verwendeten wir das Spektralphotometer PM QII der Firma ZEISS.

E. Die Untersuchungsgruppen.

Insgesamt wurden 33 Personen mit den beschriebenen Glucosestoffwechselproben untersucht. Es handelte sich hierbei um stoffwechselgesunde Versuchspersonen, um Ulcusträger (ulcus ventriculi oder duodeni) und um Patienten, die nach der Methode BILLROTH II magenreseziert worden waren.

Keiner der Probanden war Diabetiker, es lagen auch keine diabetischen Erkrankungen in den betreffenden Familien vor - soweit das zu ermitteln war.

Sämtliche Untersuchungen wurden vormittags im Stoffwechsellaboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen in der Zeit vom Mai 1965 bis zum März 1966 durchgeführt. Drei Tage lang vor der Ausführung der verschiedenen Glucosestoffwechselproben bekamen die Probanden eine Normalkost, die mindestens 200 bis 300g Kohlenhydrate enthielt. Dies war deswegen nötig, weil bei einer zu geringen Kohlenhydratzufuhr die Gefahr besteht, daß die abnormen Blutglucoseverlaufskurven eines sog. "Hungerdiabetes" auftreten können.

Außerdem wurden die einzelnen Untersuchungen - wenn es möglich war - im Intervall von einem Tag ausgeführt, um Wirkungen des vorhergegangenen Testes auf den nachfolgenden möglichst zu vermeiden.

Nr.	Name	Gewicht (kg)	Größe (m)	Alter (Jahre)
1.	T.Heinrich	75	1,72	57
2.	M.Hainrich	65	1,57	59
3.	B.Wilhelm	61	1,76	54
4.	S.Arthur	79	1,67	64
5.	H.Josef	94	1,79	57
6.	P.Heinz	60	1,74	25
7.	S.Winfried	75	1,80	24
8.	M.Jörg	63	1,71	25
9.	R.Winfried	80	1,84	25
10.	F.Helmut	60	1,75	28

Tabelle 1 : Die Normalgruppe. Diese Probanden waren
alle als stoffwechselgesund zu bezeichnen.

1. Die stoffwechselgesunden Probanden.

Diese Gruppe umfaßt zehn männliche Personen im Alter von 24 bis 64 Jahren (Durchschnittsalter: 42 Jahre). Der Anamnese und dem klinischen Befund nach waren diese Probanden als stoffwechselgesund zu bezeichnen; fünf waren Studenten und die übrigen fünf waren Patienten, die sich wegen Bronchialcarcinomen oder Lungentuberkulose in stationärer Behandlung in der Chirurgischen Universitätsklinik befanden.

Um Vergleichsmöglichkeiten und Normalwerte zu erhalten, wurden an diesen Personen jeweils eine intravenöse Glucosebelastung und ein Tolbutamidtest vorgenommen. Eine orale Glucosebelastung nach STAUB und TRAUGOTT konnte aus technischen bzw. zeitlichen Gründen bei dieser Gruppe leider nicht durchgeführt werden, da diese Personen nicht ausreichend lange verfügbar waren (Tabelle 1, Seite 22).

Nr.	Name	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Alter (Jahre)	Beschwerden	Dauer der Ulcus- anamnese (Jahre)	Diagnose (Rö. u. Pathol.-anat.)
11.	R. Waldemar	62	172	24	Sodbrennen, Nüchternschmerz	10	ulcus duodeni
12.	W. Richard	82	180	43	Nüchternschmerz	2	ulcus duodeni
13.	T. Hans	60	165	40	Druck, Völlegefühl nach dem Essen	5	benigne Pylorusstenose
14.	Chr. Ernst	75	176	43	Sodbrennen, Völlegefühl	1	ulcus duodeni
15.	G. Werner	77	183	39	Magenschmerz während d. Essens	0,5	ulcus ventriculi
16.	W. Horst	82	182	37	diffuse Magenbeschw.	8	ulcus duodeni
17.	W. Alfred	70	168	52	Nüchternschmerz	4	ulcus duodeni
18.	A. Karl	68	172	45	Druck- und Völle- gefühl nach d. Essen	8	ulcus ventriculi
19.	F. Alfred	50	163	61	rezidivierende Magenschmerzen	20	ulcus ad pylorum
20.	R. Heinrich	60	183	60	Magenschmerzen während d. Essens	1,5	ulcus ventriculi

Tabelle 2: Die präoperative Gruppe. Erläuterungen siehe Text.

2. Die Gruppe der nichtoperierten Ulcusträger.

Diese zehn Patienten waren ebenfalls alle männlichen Geschlechtes. Der jüngste war 24, der älteste 61 Jahre alt (Durchschnittsalter 44,5 Jahre). Die Art der Beschwerden und die Dauer der Anamnese dieser Patienten sind in der Tabelle 2 (Seite 24) zusammengefaßt.

Die Diagnose war bei sämtlichen Patienten röntgenologisch gesichert und wurde wenige Tage nach den hier beschriebenen Untersuchungen operativ bestätigt. Bei jedem der zehn Probanden wurde je ein STAUB-TRAUGOTT-, ein Tolbutamid- und ein intravenöser Glucosetoleranztest vorgenommen.

3. Die Gruppe der magenresezierten Patienten. (B II)

Diese Gruppe umfaßt 13 Patienten, die sämtlich nach der Methode BILLROTH II magenreseziert worden waren. Der Operationstermin lag im Mittel 12 Jahre zurück, wobei die kürzeste Zeit $1/2$ Jahr, die längste 23 Jahre betrug. Einer der Probanden war eine Frau. Der jüngste Patient war 32 Jahre alt, der älteste 60 Jahre (Durchschnittsalter: 52 Jahre).

In dieser Gruppe handelt es sich insofern um ein ausgesuchtes Patientengut, als sich im allgemeinen wohl nur Patienten mit stärkeren Beschwerden und Beeinträchtigungen ihrer Lebensweise zu einer Nachuntersuchung bereiterklären dürften.

Die Beschwerden der einzelnen Personen waren mannigfaltig in Bezug auf ihre neuen Magenverhältnisse:

Acht Patienten klagten über Unverträglichkeit von süßen Speisen und mieden sie in ihrer Nahrung. Ein Patient klagte über Druck- und Völlegefühl nach allen Mahlzeiten.

Schwindel, Schweißausbruch und Schwächegefühl nach dem Essen führten sechs Patienten an. Fünf von diesen mußten sich nach jeder Mahlzeit für etwa zehn Minuten hinlegen, um ein postcoenales Übelkeitsgefühl zu überwinden. Die Patientin Nr. 27 (siehe Tabelle 3, Seite 27) klagte als einzige über hypoglykämische Symptome etwa zwei Stunden nach dem gesüßten Morgenkaffee.

Vier Probanden dieser Gruppe waren gänzlich beschwerdefrei und gaben an, daß sie sich keinerlei diätetische Beschränkungen auferlegten.

Nr.	Name	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Alter (Jahre)	postop. Beobach- tungszeit (Jahre)	Beschwerden bei ein- zelnen Speisen, bzw. Druck- u. Völlege- fühl bei allen Mahl- zeiten.	Kreislaufreaktio- nen: leicht mittel
21.	F. Johann	65	175	55	6	keine Beschwerden	ø
22.	S. Emmerich	60	158	59	6	bei süßen Speisen	ø
23.	S. Werner	60	176	50	11	bei süßen Speisen	ø
24.	K. Albert	48	172	44	14	bei süßen Speisen	ø
25.	K. Fritz	60	172	57	5	bei süßen Speisen	ø
26.	A. Jakob	74	174	52	0,5	keine Beschwerden	ø
27.	K. Anna	55	158	60	4	bei süßen Speisen, fetttem Fleisch	ø
28.	H. Fritz	63	165	60	23	keine Beschwerden	ø
29.	R. Wilhelm	70	183	54	10	bei süßen Speisen	ø
30.	N. Hermann	46	167	49	23	bei süßen Speisen	ø
31.	S. Herbert	68	178	32	1,5	bei süßen Speisen	ø
32.	K. Gustav	54	163	52	15	keine Beschwerden	ø
33.	N. Jakob	58	178	50	1	nach allen Mahlzeiten Unwohlsein	ø

Tabelle 3: Die postoperative Patientengruppe, vier Patienten waren vollkommen beschwerdefrei. Die Kreislaufsensationen wie Schwindel und Kollapsneigung traten nur in leichter und mittelschwerer Form auf, so daß sich die Pat. nach 15 minütigem Liegen wieder vollkommen erholten. Näheres siehe Text Seite 25 und 26.

F. Darstellung der Ergebnisse.

1. Der STAUB-TRAUGOTT-Test.

Der doppelte Glucosebelastungstest wurde in der oben beschriebenen Weise bei der prä- und postoperativen Patientengruppe durchgeführt.

In der präoperativen Gruppe bekam nur ein Patient einen leichten Brechreiz und geringe hypoglykämische Symptome nach der Glucoseaufnahme (Nr.12, Tabelle 4, Seite 29). Sein Blutzuckerwert betrug zur entsprechenden Zeit 44mg% (Tabelle 5, Seite 30).

Vergleichsweise klagten dagegen von den 13 Probanden der postoperativen Gruppe zwölf über Übelkeit, Brechreiz und Schwächegefühl kurz nach der jeweiligen Glucoseaufnahme, darüberhinaus wiesen vier Patienten hypoglykämische Symptome am Ende des Testes auf (Tab. 4 und 6, Seite 29 bzw. Seite 30).

Die Mittelwertkurven der Blutzuckerwerte dieser beiden Gruppen zeigen einen unterschiedlichen Verlauf (Abb.1, Seite 32): die des postoperativen Kollektives stieg im Mittel schneller und erreichte nach 30 Minuten einen höheren Wert (183 mg%) als die der präoperativen Gruppe (160mg%).

Der Abfall der Blutzuckerkurven nach 90 Minuten war postoperativ stärker (102mg%) als präoperativ (109mg%). Der zweite Gipfel der postop. Mittelwertkurve lag 27 mg% über dem der präoperativen Kurve (Abb.1, Seite 32). Eine Signifikanz dieser Unterschiede ließ sich im t-Test statistisch nicht nachweisen.

Nr.	Klinische Zeichen einer Unverträglichkeit nach der Glucoseaufnahme	Klinische Zeichen einer Hypoglykämie
-----	--	--------------------------------------

11.	Ø	Ø
12.	+	etwas Schweiß auf der Stirn nach 210 Minuten
13.	Ø	Ø
14.	Ø	Ø
15.	Ø	Ø
16.	Ø	Ø
17.	Ø	Ø
18.	Ø	Ø
19.	Ø	Ø
20.	Ø	Ø
21.	+	Ø
22.	++	Ø
23.	+	Ø
24.	Ø	Ø
25.	+	Schwächegefühl
26.	+	Ø
27.	++	Schwächegefühl
28.	+	Ø
29.	+	Ø
30.	++	Ø
31.	+	Stirnschweiß
32.	+	Ø
33.	++	Schwindelgefühl

Tabelle 4: Symptome während des STAUB-TRAUGOTT-Testes bei den Patienten der prä- und postoperativen Gruppe.
 Nr. 11-20 präoperativ, Nr. 21-33 postoperativ.
 (+ bedeutet geringe, ++ stärkere Übelkeit nach der Glucoseaufnahme).

Nr.	Nü.	10'	20'	30'	60'	90'	100'	110'	120'	150'	210'	270'
11.	93	103	141	155	141	83	102	132	127	110	67	76
12.	88	122	134	149	164	156	171	148	125	103	44	91
13.	90	115	125	143	122	117	105	100	113	127	112	77
14.	83	133	158	164	123	100	128	148	154	120	73	80
15.	87	89	111	148	154	116	125	113	98	112	103	55
16.	92	120	160	193	130	100	119	150	160	142	75	86
17.	79	121	143	160	110	91	106	131	142	139	71	85
18.	90	130	184	175	137	80	131	160	164	120	64	75
19.	86	140	181	171	149	96	142	174	176	144	81	78
20.	87	92	118	143	168	163	149	139	143	125	66	81
$\bar{x}$:	87	116	145	160	140	109	128	140	140	124	77	78

Tabelle 5: Ergebnisse des STAUB-TRAUGOTT-Testes in der praeoperativen Gruppe. (Blutglucose in mg%). Die Mittelwertkurve ist in Abbildung 1 dargestellt.

Nr.	Nü.	10'	20'	30'	60'	90'	100'	110'	120'	150'	210'	270'
21.	90	111	215	246	160	85	122	190	170	70	70	85
22.	96	155	190	202	150	112	181	194	190	160	113	101
23.	91	164	187	223	189	120	183	198	217	126	82	89
24.	74	124	158	168	142	79	106	141	137	111	40	48
25.	90	120	151	168	189	149	150	157	156	143	37	46
26.	88	115	148	168	211	150	181	180	178	145	99	58
27.	94	113	173	190	185	108	126	148	156	135	57	73
28.	74	112	135	151	147	83	98	102	104	94	49	68
29.	90	128	149	156	132	76	104	127	124	97	62	65
30.	70	164	160	168	132	53	89	103	96	92	73	80
31.	94	123	152	177	163	63	79	115	118	122	61	65
32.	89	140	179	172	140	96	145	165	160	131	114	89
33.	77.	112	146	190	199	154	125	141	143	134	37	42
$\bar{x}$:	86	129	164	183	165	102	130	167	150	120	72	70

Tabelle 6: Ergebnisse des STAUB-TRAUGOTT-Testes in der postoperativen Gruppe. (Blutglucose in mg%). Die Mittelwertkurve ist in Abbildung 1 dargestellt.

Präoperative Gruppe:

Nr.	Nü.	1.Gipfel	2.Gipfel	Bewertung
11.	93	155	132	∅
12.	88	164	171	∅
13.	90	143	127	∅
14.	83	164	154	∅
15.	87	154	125	∅
16.	92	193	160	(+)
17.	79	160	142	(+)
18.	90	184	164	∅
19.	86	181	176	(+)
20.	87	168	149	∅

Postoperative Gruppe:

Nr.	Nü.	1.Gipfel	2.Gipfel	Bewertung
21.	90	246	190	+
22.	96	202	194	+
23.	91	223	217	+
24.	74	168	141	(+)
25.	90	189	157	(+)
26.	88	211	181	+
27.	94	190	156	(+)
28.	74	151	104	(+)
29.	90	156	127	∅
30.	70	168	103	+
31.	94	177	122	∅
32.	89	179	165	∅
33.	77	199	142	+

Tabwlle 7: Auswertung des STAUB-TRAUGOTT-Testes:

∅ = normal, (+) = gering pathologisch (1.Gipfel nur gering höher als der doppelte Nüchternwert), + = pathologisch (1.Gipfel weitaus höher als der doppelte Nüchterwert). Der 2.Gipfel lag bei allen Patienten im Normbereich, er war in keinem Fall um mehr als 20% gegenüber dem ersten überhöht. (Siehe Seite 12). Erläuterungen auf Seite 32.

Bei der Klassifizierung auf Hyperglykämie und Hypoglykämie ergab sich folgendes Bild:

	Hyperglykämie	Hypoglykämie
präoperativ	6	0
postoperativ	11	3

Dieser Einteilung liegen die Kriterien von SCHOEN und SÜDHOFF zu Grunde, wonach eine Hyperglykämie dann besteht, wenn der Blutzucker über 160mg% liegt, und eine Hypoglykämie dann vorliegt, wenn der Blutzucker unter 45mg% abgesunken ist.

Nach den übrigen Einteilungsprinzipien von SCHOEN und SÜDHOFF (siehe Seite 12) zeigt sich, daß in der präoperativen Gruppe vier Patienten eine Blutzuckerlaufkurve aufweisen, bei der der 1. Gipfel auf etwas über 100% des Nüchternwertes gestiegen ist (Tab. 7, Seite 31). In dem postoperativen Kollektiv dagegen war zehnmal der 1. Gipfel über 100% des Ausgangswertes angehoben (viermal nur geringfügig, sechsmal deutlich: siehe Tab. 7, Seite 31). Der 2. Gipfel lag bei allen Patienten im Normbereich, d.h., er war in keinem Fall um mehr als 20% gegenüber dem ersten überhöht.

Insgesamt erscheint der Blutzucker in der postoperativen Gruppe größere Schwankungen durchzuführen - also ungedämpfter um eine Normallage zu schwingen (WÜSTENBERG) - als dies bei der präoperativen Gruppe der Fall ist.

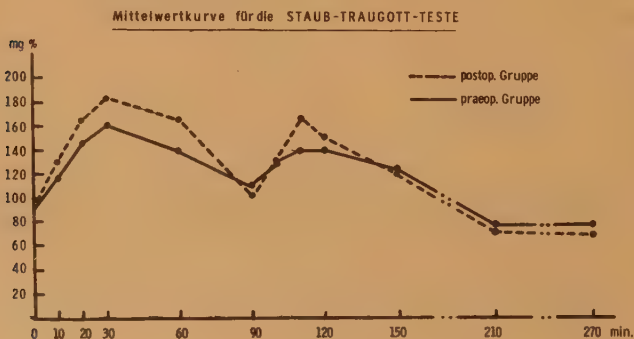


Abb. 1: Die Blutzuckerkurve führt in der postop. Gruppe größere Schwankungen durch als in der präop. Gruppe.

Nr.	Nü.	20'	30'	40'	60'	T ₃
1.	78,2	54,9	51,1	55,4	62,0	-3,85
2.	72,0	48,9	46,9	54,0	60,2	-4,20
3.	78,1	63,4	57,7	56,4	52,1	-1,60
4.	81,9	62,0	59,2	60,0	61,6	-2,80
5.	88,1	70,1	63,9	59,2	58,2	-1,90
6.	85,4	62,5	47,9	53,6	70,6	-5,10
7.	81,0	54,4	49,3	58,2	65,9	-4,60
8.	74,3	45,9	36,9	46,4	53,0	-5,55
9.	85,0	71,4	57,6	50,1	63,4	-3,30
10.	86,6	58,2	54,5	63,0	69,1	-4,25
$\bar{x}$	81,1	59,2	52,5	55,6	61,6	-3,72

Tabelle 8: Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtestes in der Normalgruppe. (Blutglucose in mg%). Die Mittelwertkurve ist in Abbildung 2 dargestellt. Erläuterungen siehe Text.

Nr.	Nü.	20'	30'	40'	60'	T ₃
11.	85,5	60,5	47,2	49,5	63,0	-5,20
12.	72,0	58,4	58,4	54,5	69,0	-3,30
13.	87,8	44,1	43,4	49,0	78,8	-9,60
14.	79,4	62,3	55,4	61,3	64,5	-2,80
15.	83,0	56,0	54,1	50,0	49,3	-2,40
16.	84,8	66,3	54,4	61,6	69,3	-3,40
17.	86,0	59,2	50,1	52,3	61,0	-4,40
18.	95,5	81,3	74,2	62,9	68,0	-1,80
19.	88,0	56,4	46,4	56,8	67,6	-5,50
20.	95,6	72,4	63,8	57,3	61,0	-2,80
$\bar{x}$	85,8	61,7	54,7	55,5	65,2	-4,12

Tabelle 9: Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtestes in der praeop. Gruppe. (Blutzucker in mg%). Mittelwertkurve ist in Abb. 2 dargestellt.

Nr.	Nü.	20'	30'	40'	60'	T ₃
21.	77,6	62,5	62,5	56,9	55,4	-1,20
22.	113,1	106,8	88,0	70,5	65,6	-0,50
23.	90,8	85,6	83,2	72,0	63,9	+0,55
24.	75,8	66,0	60,6	56,9	55,5	-1,10
25.	87,0	65,0	61,5	54,0	43,0	-0,25
26.	75,6	63,5	56,4	54,1	56,9	-1,95
27.	90,5	57,3	46,4	43,2	67,1	-7,60
28.	88,5	63,0	64,5	64,3	66,7	-2,95
29.	87,0	67,0	49,6	42,5	67,0	-5,55
30.	77,5	55,0	42,0	62,0	61,5	-4,75
31.	86,3	66,4	56,4	53,1	62,1	-3,50
32.	90,0	59,1	64,4	56,8	61,0	-3,50
33.	83,9	64,4	49,8	43,0	52,6	-4,30
$\bar{x}$	86,4	67,7	60,4	56,1	59,8	-2,82

Tabelle 10: Ergebnisse des intravenösen Tolbutamid-
testes in der postoperativen Gruppe.
(Blutzucker in mg%). Die Mittelwertkurve
ist in Abbildung 2 dargestellt.

2. Der Tolbutamidtest.

Dieser Test wurde nach der Methode von LANGE und KNICK ausgewertet (sog T_3 -Test). Weder in der Normalgruppe noch in der präoperativen Gruppe fand sich ein pathologischer T_3 -Wert (Tabellen 8 und 9 auf Seite 33).

In dem postoperativen Kollektiv dagegen zeigten von den 13 untersuchten Patienten 5 einen pathologischen T_3 -Wert (Tab. 10 auf Seite 34). Ein statistisch signifikanter Unterschied der einzelnen Gruppen hinsichtlich des T_3 -Wertes ließ sich im t-Test nicht nachweisen.

Mittelwertkurve für die Tolbutamidteste

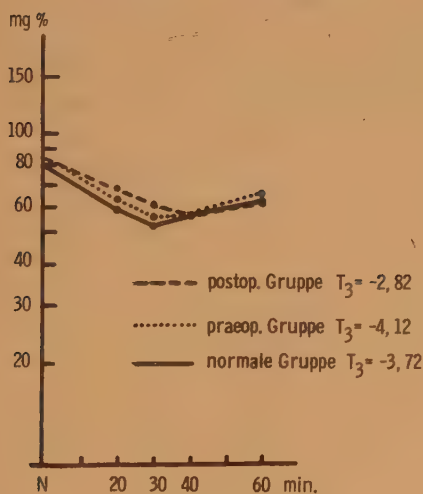


Abbildung 2:

Die Blutzuckerkurve in der postop. Gruppe hat einen flacheren Verlauf als die der präoperativen und die der Normalgruppe. Näheres siehe Text.

Bei einem Vergleich der Blutglucosewerte fiel auf, daß die tiefsten Werte in der Normalgruppe nach 30 Minuten erreicht wurden, der gleiche Fall trat in der präoperativen Gruppe auf. Bei der postoperativen Gruppe wurde der tiefste Wert dagegen erst nach 40 Minuten erreicht (Abb. 2, Seite 35). Die Insulinliberation scheint demnach bei 2/3- Magenresezierten insgesamt vermindert und verzögert zu sein.

3. Der intravenöse Glucosetoleranztest.

Diese Stoffwechselprobe wurde, wie der Tolbutamidtest, in allen drei Gruppen durchgeführt. Ausnahmslos vertrugen die Probanden das intravenöse Glucoseangebot gut.

Die Auswertung erfolgte nach der von LUNDBAEK beschriebenen Methode (siehe Seite 17). Im t-Test erwies sich der Unterschied der K-Werte der Normalgruppe und der postoperativen Gruppe als signifikant ($p < 0,01$).

Die einzelnen Ergebnisse sind in den Tabellen 11, 12 und 13 dargestellt. Die Abbildung 3 (Seite 38) zeigt den Verlauf der Mittelwertkurven im halblogarithmischen Raster. Hierbei fällt auf, daß die Normalgruppe den steilsten Kurvenverlauf besitzt, also auch die größte Glucoseassimilationskonstante aufweist. Die präoperativen und die postoperativen Blutzuckerkurven fallen dagegen weitaus langsamer ab.

Nr.	Nü.	10'	20'	30'	40'	50'	60'	K
1.	78,2	206,1	172,0	153,0	119,1	106,9	78,8	1,74
2.	79,1	185,0	174,0	156,1	119,1	115,0	91,5	1,43
3.	75,5	222,0	181,0	172,0	157,0	137,1	118,0	1,10
4.	90,4	245,3	189,1	162,0	149,5	103,1	120,1	1,52
5.	91,5	211,0	198,0	158,5	147,0	113,2	105,0	1,60
6.	85,4	186,0	160,5	136,9	123,5	103,4	90,5	1,47
7.	81,0	202,9	193,0	99,5	88,0	95,6	65,2	2,24
8.	74,3	201,0	155,0	102,2	77,2	65,9	62,1	2,95
9.	85,0	214,0	174,6	136,5	110,5	97,6	81,1	1,93
10.	86,6	192,2	157,1	141,1	117,1	100,9	88,9	1,51
$\bar{x}$	82,7	206,6	175,4	141,8	120,8	103,9	90,1	1,75

Tabelle 11: Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztestes in der Normalgruppe (Blutzucker in mg%). Eine Darstellung der Mittelwertkurve ist in Abbildung 3 (Seite 38) zu sehen.

Nr.	Nü.	10'	20'	30'	40'	50'	60'	K
11.	85,5	206,1	170,0	153,6	125,9	102,0	91,8	1,63
12.	72,0	179,1	148,2	146,5	122,7	95,8	98,0	1,58
13.	82,5	183,6	146,4	125,7	98,0	80,2	63,1	2,04
14.	79,4	174,0	161,0	145,0	97,5	97,5	82,3	1,58
15.	87,3	183,6	151,9	131,9	118,0	103,0	90,1	1,44
16.	84,8	222,0	181,9	154,9	144,2	131,0	110,1	1,35
17.	86,0	235,6	210,9	196,0	164,9	155,9	133,6	1,10
18.	90,1	212,1	196,2	178,0	149,4	135,9	126,0	1,12
19.	86,0	229,8	204,1	193,0	169,0	151,1	136,0	1,10
20.	95,6	179,2	155,0	143,0	125,4	103,6	97,5	1,29
$\bar{x}$	84,9	200,5	172,6	156,8	131,5	115,6	102,8	1,42

Tabelle 12: Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztestes in der praeop. Gruppe (Blutzucker in mg%). Eine Darstellung der Mittelwertkurve ist in Abbildung 3 (Seite 38) zu sehen.

Nr.	Nü.	10'	20'	30'	40'	50'	60'	K
21.	77,6	204,1	160,0	135,9	126,9	127,9	107,4	1,34
22.	95,6	217,0	192,8	164,0	129,0	105,0	78,9	1,58
23.	90,8	193,5	171,0	165,8	153,8	140,6	130,8	0,76
24.	81,0	190,5	163,0	160,0	140,0	123,8	123,0	1,08
25.	87,0	188,5	173,0	153,2	133,5	126,0	105,0	1,12
26.	81,0	207,5	154,0	137,9	117,0	114,0	98,5	1,36
27.	90,5	210,0	181,2	155,0	131,0	107,4	92,4	1,63
28.	88,5	188,0	165,9	158,1	133,0	113,1	101,2	1,10
29.	87,0	185,9	154,5	137,5	115,8	105,0	91,1	1,43
30.	78,2	268,0	220,0	187,0	161,0	150,0	123,0	1,42
31.	86,3	208,0	166,5	140,4	105,0	102,0	105,0	1,88
32.	90,0	188,0	171,9	152,2	145,8	128,5	146,4	0,96
33.	90,9	193,9	157,2	140,3	132,0	116,1	102,9	1,14
$\bar{x}$	86,4	203,3	171,6	152,8	132,6	119,9	108,1	1,30

Tabelle 13: Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztestes in der postoperativen Gruppe (Blutzucker in mg%). Eine Darstellung der Mittelwertkurve ist in Abbildung 3 (siehe unten) zu sehen.

Mittelwertkurven für die intravenösen Glucosetoleranzteste

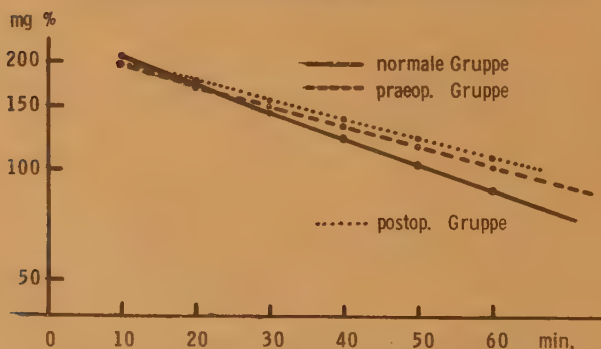


Abb. 3: Die Blutzuckerkurve des CONARD-Testes verläuft bei den operierten Probanden flacher als bei den übrigen beiden Gruppen. Näheres siehe Text auf Seite 36.

Kritisch muß zu den Ergebnissen aus den drei hier durchgeführten Testen gesagt werden, daß die drei Gruppen nur bedingt miteinander vergleichbar sind, da die Unterschiede hinsichtlich des Durchschnittsalters zum Teil nicht unerheblich sind:

Normalgruppe : Durchschnittsalter 42 Jahre

Ulceusträger : Durchschnittsalter 44,5 Jahre

Postoperative Gruppe : Durchschnittsalter 52 Jahre.

Möglicherweise ändert sich nämlich die Kohlenhydrattoleranz ebenso wie die Insulininkretionsdynamik bei den meisten Personen im Sinne einer Herabsetzung während des zunehmenden Alters (KNICK, 1968).

LUNDBAEK zum Beispiel nimmt bei seinen Normalwerten für die Glucoseassimilationskonstante an, daß diese sich mit zunehmendem Alter verringert: bei Probanden unter 50 Jahren soll sie 1,67, bei Probanden über 50 Jahren soll sie 1,37 im Mittel betragen. Ähnliche Werte gibt auch CONARD an.

4. Vergleich der jeweiligen Belastungsteste innerhalb der jeweiligen Gruppen.

a) Die Normalgruppe.

Die hier durchgeführten Untersuchungen zeigten weder im Tolbutamid- noch im intravenösen Glucosetoleranztest pathologische Ergebnisse.

b) Die präoperative Gruppe.

Auch in dieser Gruppe fanden sich keine Patienten, deren Testergebnisse als pathologisch anzusehen sind:

Die Patienten Nr.17,18 und 19 haben jeweils niedrige K-Werte (Tabelle 12),wobei nur Patient Nr.18 im Tolbutamidtest auch einen T_3 -Wert zeigt,der nahe der Grenze von -1,50 liegt (Tabelle 9).Im doppelten Glucosebelastungstest ist die Blutzuckerkurve dieses Patienten mit einem (+) versehen,da der erste Gipfel über 100% über den Nüchternwert gestiegen ist (Tabelle 7).Ähnlich verhalten sich die Patienten Nr.17 und 19 im STAUB-TRAUGOTT-Test.

c)Die postoperative Gruppe.

In diesem Kollektiv erbrachten die drei durchgeführten Teste mehrfach pathologische Ergebnisse.Die Patienten Nr.21 und Nr.22 besitzen zwar einen normalen K-Wert (Tabelle 13),im Tolbutamidtest und im doppelten Glucosebelastungstest aber weisen sie ein nicht normales Verhalten auf (Tabellen 7 und 10).Patient Nr.23 hat in allen drei Proben Blutzuckerverläufe im Sinne einer diabetischen Stoffwechsellage,obwohl er klinisch keinen Anhalt für einen Diabetes mellitus gibt. Patient Nr. 24 liegt mit einem K-Wert von 1,08 am unteren Ende der Norm;der T_3 -Wert ist diabetisch zu nennen (Tabellen 10 und 13) und der STAUB-TRAUGOTT-Test zeigt eine Erhöhung des ersten Gipfels von über 100% über den Nüchternwert (Tabelle 7).Ähnlich verhält sich Patient Nr.25.Bei Patient Nr.26 sind Tolbutamid- und intravenöser Glucosetoleranztest normal,der doppelte orale Glucosebelastungstest aber besitzt einen zu hohen ersten Gipfel im Vergleich zum Nüchternwert. Ein ähnlicher Fall liegt bei den Patienten Nr.27,28 und 30 vor.Patient Nr.32 zeigt außer einem niedrigen K-Wert (0,96) kein Fehlverhalten in den beiden anderen

Belastungsproben. Patient Nr 33 schließlich weist einen überhöhten ersten Gipfel im STAUB-TRAUGOTT-Test auf, aber einen normalen T_3 -Wert und einen ebenfalls als normal zu bezeichnenden K-Wert.

Nur die Patienten Nr. 29 und Nr. 31 verhalten sich in jedem der drei Glucosestoffwechselproben normgerecht.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach der Magenresektion vom Typ BILLROTH II Störungen im Glucosestoffwechsel auftreten können, die die hier angewendeten Tests in unterschiedlicher Weise pathologisch bzw. begrenzt pathologisch ausfallen lassen. Inwieweit hier nun das Alter der jeweiligen Patienten eine Rolle spielt, ist schwerlich zu sagen, da die Bewertung der drei Glucosestoffwechselproben bei älteren Personen noch sehr im Fluß ist (JAHNKE 1962, KNICK 1968).

G. Diskussion.

Eine Erklärung für die pathologischen Ergebnisse der hier durchgeführten Glucosestoffwechselproben nach BILLROTH-II Operationen ist nur schwer zu geben, da sich bisher nur relativ wenig Untersucher mit diesem Problem befaßt haben und andererseits die Blutzuckerregulationsmechanismen selbst beim Gesunden nicht in allen Einzelheiten geklärt sind.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersucher, so ergibt sich folgendes:

Die Hyperglykämien liegen bei uns im allgemeinen etwas niedriger als in den Arbeiten von BERKOWITZ und GLASSMAN, SULLIVAN und BOSHELL sowie von MELISSINOS und KATSAROS. Das mag darauf beruhen, daß wir durchschnittlich weniger Glucose oral pro Einzeldosis gegeben haben (1g/kg Körpergewicht) als die genannten Untersucher (75g oder auch 100g pro Test). Andererseits haben diese Autoren nicht immer eine enzymatische Glucosebestimmung durchgeführt, so daß deren gefundene Glucosekonzentrationen naturgemäß um 20mg% bis 30mg% höher liegen.

Der pro Zeiteinheit schnellere und höhere Blutzuckerwerte erreichende Anstieg der Verlaufskurve bei den Magenresezierten (Typ BILLROTH II) (siehe Abbildung 1, Seite 32) scheint sehr für die von SCHULTIS und Mitarbeitern erarbeiteten Befunde zu sprechen, daß die Aufnahme von Monosacchariden bei den entsprechenden Personen beschleunigt erfolgt. Dies entspricht auch den Untersuchungen von MEHNERT, der nachgewiesen hat, daß der Pylorus für die Regulation der Resorptionsgeschwindigkeit eine maßgebliche Funktion besitzt. So verbleiben beispielsweise hochkonzentrierte Glucoselösungen längere Zeit im Magen als weniger konzentrierte, wodurch das

Angebot an den Darm vermindert und damit auch die Resorption aus dem Darm pro Zeiteinheit gedrosselt wird. 1952 hat auch SCHRADE auf die Bedeutung eines intakten Pylorus hingewiesen. Er konnte bei völlig gesunden Probanden mit hochkonzentrierten Glucoselösungen, die er mittels einer jejunalen Sonde applizierte, in 9/10 der Fälle dumpinggleiche Beschwerden auslösen.

Bei den nach der Methode BILLROTH II operierten Patienten, bei denen der Magenpförtner ja entfernt worden ist, tritt der relativ hochkonzentrierte Chymus, der normalerweise durch den Magensaft verdünnt wird, in das Jejunum und wird hier osmotisch wirksam, indem er Flüssigkeit von der Darmwand aufnimmt und so allmählich isotonisch wird (CHRISTOFFERSON et al., LE QUESNE et al. und ROBERTS et al.)

Dieser Vorgang soll sich zur gleichen Zeit im Dünndarm abspielen, in der die sogenannten "Postgastrektomiebeschwerden" bei entsprechenden Patienten auftreten. (HELLER, BOCKUS). Nicht so sehr die von MIX 1922 postulierte Sturzentleerung des Magenstumpfes in das obere Jejunum soll demnach die Beschwerden der Patienten auslösen, sondern vielmehr der Umstand, daß osmotisch stark wirksame Speisemengen in den oberen Dünndarmabschnitt gelangen. Hierbei soll es zu Plasmavolumenverminderungen in der Peripherie kommen, die bis zu 10% betragen können (ROBERTS et al.).

Die Bedeutung dieser Vorgänge wird von SCHRADE (1962) u.a. in Zweifel gezogen, denn diese Autoren beobachteten, daß nicht immer die Patienten mit den stärksten Plasmavolumenschwankungen nach den Mahlzeiten auch die stärksten Beschwerden besaßen.

MELISSINOS und KATSAROS haben im Jahre 1954 an 21 Patienten, die im Sinne des II. BILLROTH'schen Verfahrens operiert waren, orale Glucosebelastungsteste durchgeführt und hierbei gefunden, daß 11 hyperglykämische Blutzuckerwerte nur 7 hypoglykämische etwa 2 bis 3 Stunden später nach sich zogen.

Bei unseren Untersuchungen haben wir 11 hyperglykämische Blutglucosewerte und nur drei nachfolgende Hypoglykämien feststellen können (Seite 32), so daß wir die Angaben von den beiden oben genannten Autoren bestätigen können, daß keine obligate Beziehung zwischen der anfänglichen Hyperglykämie und der später eventuell auftretenden Hypoglykämie besteht.

Als Ursache für die extremen Schwankungen des Blutzuckers nehmen die beiden Autoren eine Dysfunktion im Bereich des autonomen Nervensystemes an. Die Wirkung der sympathischen und parasympathischen Nerven auf die Blutzuckerregulation und auf die Inselzellen ist jedoch sehr fragwürdig (SCHRADER 1952), so daß sich die Hyperglykämie wohl zwangloser durch eine erhöhte Resorption der Glucose aus dem Jejunum erklären läßt, (SCHRADER, MEHNERT, SCHULTIS et al.), da ja die Steuerung der Resorption durch den Pylorus nach der BILLROTH II Operation entfällt. Über eine eventuell gestörte Insulinliberation, die die Hyperglykämie in ihrem Auftreten begünstigen könnte, wird weiter unten eingegangen werden.

Die der anfänglichen Hyperglykämie nicht obligat nachfolgende Hypoglykämie kann als Gegenregulationsphänomen, verursacht durch einen temporären Hyperinsulinismus auf Grund der anfänglichen Hyperglykämie, ohne weiteres erklärt werden.

Die Tatsache, daß nicht nach jeder Hyperglykämie ein sogenanntes "hypoglykämisches Spätsyndrom" (BOCKUS) auftritt, scheint uns in einer individuell verschieden starken Gegenregulationsfähigkeit im Blutglucose-spiegel begründet zu sein (siehe Tabelle 6).

Der intravenöse Tolbutamidtest ergab in unserem Untersuchungsmaterial für die Gruppe der Magenresezierten in 39% einen pathologischen Ausfall (Tabelle 10). Diese Zahl stimmt mit der von SULLIVAN et al. gut überein, denn dieser Autor fand in 40% seiner entsprechenden Fälle ein pathologisches Testergebnis. BERKOWITZ und GLASSMAN fanden dagegen 62% diabetisch zu nennende Ergebnisse bei der Durchführung dieser Stoffwechselprobe bei 2/3- Magenresezierten. Allerdings muß hierbei bemerkt werden, daß beide Untersucher nicht die von LANGE und KNICK vorgeschlagene Tolbutamidtestauswertung herangezogen haben, sondern diejenige von UNGER und MADISON, die uns weniger genau erscheint.

Aus den pathologischen Ergebnissen dieser Untersuchungen kann geschlossen werden, daß bei einem relativ großen Anteil von 2/3- Magenresezierten auf den Tolbutamidreiz hin Insulin nur verzögert und insgesamt vermindert freigegeben wird, wodurch der Blutglucosegehalt nur entsprechend langsamer und auch - absolut gesehen - geringer absinkt als dieses bei Normalpersonen der Fall ist. Bei unseren Untersuchungen ist jedoch im Gegensatz zu den genannten Autoren im t-Test eine statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den drei Gruppen untereinander nicht festzustellen gewesen.

Der intravenöse Glucosetest ist bei 2/3- Magenresezierten vorher nur von PARE vorgenommen worden. Dieser Autor hat jedoch eine Auswertung nach der von CONARD und LUNDBAEK für diesen Test geforderten Art und Weise nicht durchgeführt, so daß für uns keine Vergleichsmöglichkeiten bestehen, in wie weit der K-Wert bei anderen Kollektiven Magenresezierter (Typ BILLROTH II) pathologisch ausfällt.

Verschiedene Diabetologen (Tabelle 14, Seite 47) haben jedoch den intravenösen Glucosetoleranztest mit einer Berechnung der Glucoseassimilationskonstanten zur Untersuchung auf Prä- und latenten Diabetes herangezogen, so daß sich hier für uns eine Bezugsmöglichkeit ergibt.

Aus Tabelle 14 ist ersichtlich, daß bei einem Vergleich unserer K-Mittelwerte mit denen der Literatur eine weitgehende Übereinstimmung hinsichtlich der Normalwerte für die Glucoseassimilationskonstante besteht.

Der präoperative Mittelwert für K liegt bei unseren Untersuchungen deutlich niedriger als der Normalwert (siehe Tabelle 11 und Tabelle 12 auf Seite 37), eine statistische Signifikanz dieses Unterschiedes ist jedoch nicht festzustellen gewesen (t-Test). PARE meint in seinen intravenösen Glucosebelastungen einen leicht gestörten Glucosestoffwechsel schon vor der Magenoperation gefunden zu haben - unsere Ergebnisse scheinen dem in gewisser Weise zu entsprechen, aber weder bei PARE noch bei uns läßt sich diese Vermutung statistisch untermauern.

In der postoperativen Gruppe ergibt sich allerdings ein anderes Bild. Hier ist in unseren Untersuchungen die Glucoseassimilationskonstante K im Vergleich zu der der Normalgruppe statistisch signifikant verschieden (siehe Seite 36). Aus Tabelle 14 (Seite 47) ist zu ersehen, daß sich unsere postoperativen K-Werte an der unteren Grenze der Normalwerte der angeführten Autoren bewegen, zum Teil aber auch schon in pathologischen Bereichen liegen.

Untersucher	normal	Grenzbereich	Diabetiker
CONARD	1,74-1,0	1,0-0,9	0,9
DITSCHUNEIT et al.	2,6±0,16	keine Angabe	0,81
CREUTZFELD	1,10-2,0	1,10-1,0	1,0
SCRIBA et al.	1,4-2,0	1,25-1,10	1,10
LUNDBAER	1,88-1,29	1,10-0,90	0,90

eigene Ergebnisse:

	normal	präoperativ	postoperativ
Mittelwerte $\bar{x}$:	1,75	1,42	1,30
Minimal- und Maximalwerte:	1,10-2,95	1,10-2,04	0,76-1,88

Tabelle 14: Im oberen Teil der Tabelle werden die Ergebnisse der angegebenen Autoren dargestellt. Im unteren Abschnitt sind die eigenen Resultate zum Vergleich aufgeführt. Den jeweiligen Mittelwert der einzelnen Gruppen gibt der Wert $\bar{x}$ an. Darunter ist der höchste und der niedrigste K-Wert der jeweiligen Gruppe aufgeführt. Näheres siehe Text.

Auf Grund der gefundenen Ergebnisse müssen die Patienten mit Störungen im Glucosestoffwechsel nach einer BILLROTH II-Operation als latente Diabetiker bezeichnet werden, da sie die Kriterien hierfür besitzen: einen normalen Nüchternglucosewert und pathologische Blutzuckerverlaufskurven in verschiedenen Glucosestoffwechselproben (MEHNERT).

BERKOWITZ und GLASSMAN, WÜSTENBERG, LE QUESNE et al. führen aus, daß es durch die exzessiv hohen postprandialen Glucosespiegel zu einer vermehrten Insulinausschüttung kommt und daß diese häufige und verstärkte Stimulation der B-Zellen des Pankreas schließlich zu einer Erschöpfung dieser Zellen im Sinne eines Überlastungssyndroms und damit nicht nur zu einem latenten sondern sogar auch zu einem manifesten Diabetes mellitus führen könnte.

Für diese Befunddeutung sprechen auch die von BERKOWITZ et al., BUSE et al. und SULLIVAN et al. erfolgreich durchgeführten Behandlungsversuche der Blutglucose-regulationsstörung und der Dumpingbeschwerden mit Insulin- bzw. Tolbutamidgaben vor den Glucoseprobenmahlzeiten. So haben z.B. SULLIVAN und BOSHELL 1964 an 21 Patienten, die im Sinne eines BILLROTH II Verfahrens operiert worden waren, einen oralen Glucosetoleranztest durchgeführt und hiermit starke Dumpingbeschwerden bei den betreffenden Patienten provoziert. Bei einer Wiederholung dieses Belastungstestes wurden den Betreffenden vorher 15 Einheiten Altinsulin oder 1g Natriumtolbutamid appliziert. Hiernach kam es zu einer erheblichen Verringerung der Dumpingbeschwerden und zu einer Verminderung der hyperglykämischen Blutzuckerwerte um 6% bis 54%.

Diese Ergebnisse sprechen sehr für einen Insulinmangel zu Beginn einer Glucosetestmahlzeit, der allerdings nach etwa 90 Minuten ausgeglichen sein dürfte, denn dann ist die Blutzuckerverlaufskurve ja weitgehend wieder in normoglykämischen Bereichen, bzw., sie sinkt in hypoglykämische Blutzuckerkonzentrationen ab - bedingt durch einen starken Anstieg der Insulinliberation.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von PFEIFFER et al., MC INTYRE et al. und von DUPRE et al. über die Abhängigkeit der Insulininkretion von den intestinalen Hormonen Gastrin, Sekretin und Pankreozymin von Interesse (siehe auch Seite 8).

So wie WAGNER, der nach Magenresektionen vom Typ BILLROTH II eine Verminderung der sekretorischen Pankreasleistung festgestellt hat, annimmt, daß bei einem Teil der Operierten die Produktionsstätten für die beiden Gewebshormone Sekretin und Pankreozymin gar nicht, bei anderen teilweise und bei manchen Patienten möglicherweise vollständig ausgeschaltet sind, so wäre folgender pathophysiologischer Mechanismus hinsichtlich der Regulationsstörung im Blutglucosespiegel bei den 2/3- Magenresezierten (Typ BILLROTH II) denkbar:

Im Gefolge der Ausschaltung der Duodenalpassage durch die Operation kommt es zu einer Verminderung der Bildungsstätten bzw. zu einer verminderten Freisetzung der intestinalen Hormone, weil der Speisebrei nicht mehr oder zumindest in geringerem Ausmaß als normalerweise mit den Bildungsstätten dieser Hormone in Berührung kommt. Hieraus dürfte eine Einschränkung der Insulinliberation zu Anfang einer Mahlzeit

resultieren, so daß die postcoenale Hyperglykämie also nicht nur durch eine gesteigerte Resorption für Kohlenhydrate (SCHULTIS et al.) sondern auch durch einen initialen Insulinmangel hervorgerufen sein dürfte.

Diese Hyperglykämie ruft dann als massiver Reiz auf die β -Zellen des Pankreas eine vermehrte Insulinabgabe im Sinne eines funktionellen, temporären Hyperinsulinismus hervor, durch welchen dann wiederum etwa zwei Stunden später eine hypoglykämische Nachschwankung auftritt.

Es könnte also eine i n i t i a l e Fehlsteuerung des Blutglucosespiegels bei 2/3-Magenresezierten vom Typ BILLROTH II vorliegen. Die hieraus resultierende Hyperglykämie, die mehr oder weniger stark nach jeder Mahlzeit auftreten dürfte, könnte dann - im Sinne eines Überlastungssyndromes (s.o.) - eine latente diabetische Stoffwechsellage hervorrufen, die sich in pathologisch ausfallenden Testergebnissen darstellen ließe - bei normalen Nüchternblutzuckerwerten. Es wäre dann auch nur eine Frage der Zeit, wann dieser latente Diabetes mellitus in eine manifeste Zuckerkrankheit übergehen würde.

In diesem Zusammenhang muß man sich jedoch fragen, wieso bei den Patienten, die nach der Methode BILLROTH II operiert worden sind, keine auffallende Häufung von manifesten Diabetikern in späteren Jahren nach der Operation zu finden ist. Hierzu ist zu bemerken, daß die Mehrzahl der entsprechenden Patienten sich gewissen diätetischen Maßnahmen von selbst unterwirft, die dem Auftreten einer manifesten Zuckerkrankheit vorbeugen, indem sie vor allem gesüßte Speisen meiden (Tabelle 3), die sich natürlich besonders in einer Überlastung des

B-Zellsystems bemerkbar machen würden. Zum anderen haben sicher ,wie schon WAGNER erwähnt hat, die meisten der 2/3-magenresezierten Patienten noch Sekretinbildungsstätten, die mit dem Chymus in Berührung kommen, so daß der oben beschriebene pathophysiologische Mechanismus gar nicht erst in vollem Umfange in Gang kommt.

H. Zusammenfassung.

Nach einer kurzen Einführung in den Themenkreis, dem die vorliegende Arbeit entstammt, werden aus der Literatur verschiedene Ergebnisse von Glucosestoffwechseluntersuchungen bei 2/3- magenresezierten Patienten (Typ BILLROTH II) zusammenfassend dargestellt. Es erschien uns sinnvoll, mit einer möglichst breit angelegten Untersuchung den postoperativen Zuckerstoffwechsel entsprechender Probanden zu überprüfen, um die relativ diskreten Störungen in der Regulation des Blutglucosespiegels genau erfassen zu können.

Drei verschiedene Glucosestoffwechselproben haben wir in dieser Untersuchung angewendet - den doppelten Glucosebelastungstest nach STAUB und TRAUGOTT, den Tolbutamid- und den intravenösen Glucosetoleranztest nach CONARD. Prinzip, Durchführung, Auswertung und Zweckmäßigkeit dieser drei Tests für die vorliegende Arbeit werden in einem methodischen Teil ausführlich beschrieben.

Insgesamt wurden 33 Personen untersucht. Zehn Probanden bilden eine Normalgruppe, weitere zehn Patienten mit einem Magen- oder Duodenalulcus werden in der präoperativen Gruppe zusammengefaßt und weitere 13 Patienten, die im Durchschnitt zwölf Jahre vorher nach der Methode BILLROTH II magenreseziert worden waren, ergeben das postoperative Kollektiv.

Die drei Belastungsteste fallen in den drei Gruppen jeweils unterschiedlich aus:

In der Normalgruppe treten keine pathologischen Blutzuckerverlaufskurven auf. Im präoperativen Kollektiv (Träger von Magen- oder Duodenalulcera) zeigen sich geringgradige Normabweichungen in allen drei Belastungs-

testen, die im Vergleich zu den Ergebnissen der Normalgruppe jedoch statistisch nicht signifikant sind (t-Test). Die postoperativen Untersuchungen zeigen in Einzelfällen stark pathologische Resultate, die bei einigen Patienten sämtliche drei Belastungsproben betreffen, obwohl keiner der Probanden an einem manifesten Diabetes mellitus leidet und auch anamnestisch hierfür keinen Anhalt bietet. Der Unterschied der Normalgruppe zum postoperativen Kollektiv hinsichtlich des intravenösen Glucosetoleranztestes ist signifikant ($p < 0,01$).

Die gefundenen Ergebnisse werden mit denen der Literatur verglichen und es wird eine Erklärung für die mangelhafte Blutzuckerregulation nach einer 2/3-Magenresektion (typ BILLROTH II) zu geben versucht, in dem Sinne, daß es auf Grund der Ausschaltung der Duodenalpassage zu einer erhöhten Resorption von Kohlenhydraten kommt und zum anderen, daß es durch die Resektion auch zu einer zahlenmäßigen Verminderung der Bildungsstätten für die gastrointestinalen Hormone kommen kann. Letzteres aber würde eine ungenügende Insulinliberation zu Beginn einer Mahlzeit bedingen. Diese initiale Fehlsteuerung könnte dann unter anderem eine Ursache für die postprandiale Hyperglykämie sein, die ihrerseits eine Überlastung des B-Zellsystems - durch eine später erfolgende übermäßige Freisetzung von Insulin - herbeiführen könnte.

Die nach jeder Mahlzeit mehr oder weniger stark auftretende Hyperglykämie könnte im Sinne eines Überlastungssyndroms schließlich zu einer prädiabetischen bzw. latenten diabetischen Stoffwechsellaage führen, die sich in den pathologischen Ergebnissen der hier durchgeführten Tests innerhalb der postoperativen Gruppe äußert.

Eine endgültige Aussage über diese Problematik kann jedoch nur an Hand größerer Untersuchungsgruppen gemacht werden.

I. Literaturverzeichnis.

ADLERSBERG, G. and HAMMERSCHLAG, E:

The postgastrectomy syndrom.

Surgery 21:720, (1947)

BERKOWITZ, D. and S. GLASSMAN:

Carbohydrate Metabolism in the Subtotal Gastrectomy Patient.

Amer. J. of Gastroenterology 46: 119 - 129, (1966)

BOCKUS, H. L.:

Gastroenterology.

Philadelphia und London 1963/65

BRAVERMANN, A. E., N. W. DREY and S. SHERRY:

Experience with Orinase in the Management of Adult Diabetes.

Metabolism 5:911 - 918, (1956)

BUTLER, T. J.:

The effect of gastrectomy on pancreatic secretion in man.

Ann. roy. Coll. Surg. 29: 300 - 327, (1961)

CHRISTOFFERSON, E., L. HALLBERG, S. E. LINDELL, L. SOLVDLL
and H. WESTERLING:

Some circulatory reactions during provoked dumping.

Acta Chir. Scand. 130:224, (1965)

CONARD, V.:

Mesure de l'assimilation du glucose.

Les Editions "Acta Medica Belgica". Brüssel 1955.

CREUTZFELD, W., K. WILLE, H. KAUP:

Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin, Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Lebercirrhotikern und Insulomträgern.

Dtsch. Med. Wschr. 87:2189 - 2195, (1962)

DITSCHUNEIT, H., E.F. PFEIFFER, R. CUENDET, H. KOLB, Ch. WAHL
und W.H. ROTT:

Über die Seruminulinwirkung bei Stoffwechselgesunden
und Diabetikern

Fortschritte der Diabetesforschung. G. Thieme Verlag,
Stuttgart, 1963; 37-43.

DOST, F.H.:

Der Blutspiegel.

G. Thieme Verlag, Leipzig, 1953

DUPRE, J., L. ROJAS, J.J. WHITE, R.H. UNGER, J.C. BECK:

Effects of secretin on insulin and glucagon in portal
and peripheral blood in man.

Lancet, 2:26, (1966).

GRYBOSKY, J.D., W.R. THAYER, W.A. GRYBOSKY, I.W. GABRIELSON,
H.M. SPIRO:

A Defect in Disaccharide Metabolism after Gastro-
jejunostomy.

New Engl. J. of Med. 268:78-80, (1963)

HARPER, A.A.:

Physiologic factors regulating pancreatic secretion.
Gastroenterology 36:386-391, (1959)

HARPER, A.A. and H.S. RAPER:

Pancreozymin, a stimulant of the secretion of
pancreatic enzymes in extracts of the small intestine.

J. Physiol. London 102:115-125, (1943)

HELLER, E.F.:

Die Pathophysiologie der postcoenalen Beschwerden
(Dumping-Syndrom) bei magenresezierten Geschwür-
kranken.

Ergeb. Chir. und Orthop. 40. Band, 165-223, (1956)

HERRINGTON, J.L., W.H. EDWARDS, L.W. EDWARDS:

Re-evaluation of the surgical treatment of duodenal ulcer.

Surgery 49:540-549, (1961)

JACOBSEN, A. Zitiert nach LUNDBAEK, K. (siehe unten)

JAHNKE, K.:

Die Glucose-, Cortison-Glucose- und Rastinon-Belastungsproben bei älteren Personen.

Fortschritte der Diabetesforschung. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; S. 167 - 170.

KIEKENS, P. and G. LUNDH:

Intestinal digestion and absorption after B II-gastrectomy.

Acta Chir. Scand. 113:349, (1957)

KNICK, B.:

Adipositas, Arteriosklerose und Diabetes mellitus.

Med. Welt Nr. 51:2793 - 2800, (1968)

LAGERLÖF, H.O.:

Pancreatic function and pancreatic disease studied by means of secretin.

Acta med. scand. Suppl. 128, (1942)

ders. In: Ciba foundation Symp. on the Exocrine Pankreas.

General Discussion, London 1962

LANGE, H.-J. und KNICK, B.:

Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamidtestes.

Klin. Wschr. 43:215, (1965)

LE QUESNE, L.P., M. HOBSLEY and B.H. HAND:

The Dumping Syndrom.

Brit. med. J. 1:141, (1960)

LUNDBAEK, K.:

Der intravenöse Glucosetoleranztest.
Triangel, VI:194, (1964)

LUNDH, G.:

Intestinal digestion and absorption after gastrectomy.
Acta Chir. Scand. Suppl. 231, (1958)

MC INTYRE, N., D.S. TURNER and C.D. HOLDSWORTH:

Intestinal factors and insulin secretion.
Diabetologia 1:73, (1965)

MEHNERT, H.:

Mit welchen Glucosemengen soll die Zuckerbelastungs-
probe zur Diagnose des latenten Diabetes durch-
geführt werden ?

Dtsch. Med. Wschr. 90:785, (1965)

ders. In:

Prädiabetes.

Dtsch. Med. Wschr. 89:688, (1964)

ders. In:

D-Glucose und verwandte Verbindungen in Medizin
und Biologie. F. Enke Verlag, Stuttgart 1966. S. 1056.
Zitiert nach BECKER, K. ebenda.

MELISSINOS, K. and J. KATSAROS:

Pathogenesis of the disturbance in the Bloodsugar
Regulation after Gastrectomy.

Amer. J. of Dig. Diseases: Octob. 1954, S. 288-292

MIX, C. L.:

"Dumping stomach" following gastrojejunostomy.

Surg. Clin. North Amer. II:617, (1922)

MUIR, A.:

Brit. J. of Surg. 37:165, (1949)

zit. nach SULLIVAN, M. B. and B. R. BOSHELL (siehe unten)

NAUNYN, B.:

Der Diabetes mellitus.

Wien 1906

OBERDISSE, K., H. BLANK und K. A. HÜTER:

Die Erfassung prädiabetischer Zustände.

Klin. Wschr. 40: 446 - 453, (1962)

PARE, C. M. B.:

Hypoglycemia Following Partial Gastrectomy.

Amer. J. of Dig. Diseases; New Series 3: 1 - 11, (1958)

PFEIFFER, E. F., M. TELIB, J. AMMON, F. MELANI und

H. DITSCHUNEIT:

Direkte Stimulierung der Insulinsekretion in vitro
durch Sekretin.

Dtsch. Med. Wschr. 90: 1201, (1965)

PFEIFFER, E. F.:

Intestinal factors controlling insulin secretion.

Sixth. Congr. intern. diabetes federation.

30. July - 4. August, Stockholm 1967 (Im Druck)

PFEIFFER, E. F. und S. RAPTIS:

Intestinale Hormone und Insulinsekretion.

Klin. Wschr. 46: 337, (1968)

ROBERTS, E. K., H. T. Randall and H. W. FARR:

Cardiovascular and blood volume alterations from
the intrajejunal administration of hypertonic
solutions to gastrectomized patients. The relation-
ship of these changes to the dumping syndrom.

Ann Surg. 140: 631, (1954)

SCHOEN - SÜDHOF:

Biochemische Befunde. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1965
S. 184 ff.

SCHULTIS, K., E. WAGNER, F. X. SAILER:

Die Resorption von D-Xylose vor und nach
Magenresektion.

Gastroenterologia Suppl. ad Vol. 107: 10 - 13, (1967)

SCHULTIS, K. E. WAGNER, Ch. MÜLLER und K. H. SCHREIFERS:

Untersuchungen über die KH - Absorption vor und nach Magenoperationen mittels D-Xylose.

22. Kongr. der Societe Internationale de Chirurgie.

Wien, 2.9. - 7.9.1967 (im Druck)

SCRIBA, P. und K. SCHWARZ:

zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellage.

Münch. med. Wschr. 35: 1522 - 1527, (1964)

SCHRADE, W.:

Das Dumping-Syndrom.

Verhandlg. Dtsch. Gesellschaft. für inn. Med. 68:

108, (1964)

SCHRADE, W. und R. HEINECKER:

Über die alimentäre Kollapsneigung der Magenresezierten.

Die Medizinische 1:43, (1954)

SCHRADE, W.:

Nachkrankheiten nach Magenoperationen.

Dtsch. Med. Wschr. 77 II: 1086, (1952)

STRAUZENBERG, S. E.:

Über die Brauchbarkeit verschiedener Funktionsproben des KH-Stoffwechsels zur Erkennung latenter oder prädiabetischer Zustände.

Das Dtsch. Gesundheitswes. 18: 954ff, 1006ff (1964)

SULLIVAN, M. B. and B. R. BOSHELL:

Ätiological Factors and Therapeutic Approach to the Dumping Syndrom.

Brit. med. J. 1:414 - 416, (1964)

UNGER, R.H. and L.L.MADISON:

A New Diagnostic Procedure for Mild Diabetes mellitus.
Diabetes 7:455, (1958)

WAGNER, E.:

Der Einfluß der Magenresektion vom Typ BILLROTH II
auf die exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse.
Habilitationsschrift, Gießen 1967.

WAGNER, E.:

Exokrine Pankreasfunktion vor und nach BILLROTH II
Magenresektion.
Dtsch. med. Wschr.: 92:1016, (1967)

WÜSTENBERG, P.W.:

Magenresektion und KH-Stoffwechselspätfolgen aus
kybernetischer Sicht.
Dtsch. Zschr. f. Verdauungs- und Stoffwechsel-
krankheiten Band 25, Heft 3, (1965)

Danksagung.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Dozent Dr.med. E.Wagner und Herrn Dr.med. K.Schultis für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für ihre stetige Hilfsbereitschaft danken. Darüberhinaus schulde ich Frau Schlagetter für ihre technischen Ratschläge Dank.

L e b e n s l a u f

Ich, Winfried Ristig, wurde am 11.10.1941 als zweiter Sohn des Studienrates Walter Ristig und seiner Ehefrau Edith, geb. Potschien, in Tapiau/Ostpreußen geboren. Nach dem zweiten Weltkrieg zogen wir nach Braunschweig. Dort besuchte ich vier Jahre die Grundschule von April 1948 bis April 1952 und seit 1952 neun Jahre das Wilhelm-Gymnasium, an dem ich im März 1961 das Abitur bestand.

Im SS 1961 begann ich in Gießen Medizin zu studieren und legte hier nach dem WS 1961/62 die naturwissenschaftliche und nach dem SS 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Außer meinem 7. Semester, das ich in Wien verbrachte, studierte ich die übrigen klinischen Semester in Gießen und bestand hier nach dem WS 1966/67 die ärztliche Prüfung. Im Mai 1965 heiratete ich die medizinisch-technische Assistentin Renate Baumgarte.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an den verschiedenen Kliniken der Justus Liebig-Universität ab und erhielt im April 1969 die Bestallung als Arzt. Zur Zeit arbeite ich in der Röntgenabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen.

Foto-Druck

Chemoprint OHG.

Gießen